

Abstract of JP 3275619 (A)

PURPOSE: To provide an external agent composition forming an elastic coating film on the surface of a skin immediately after being coated and useful for treating various diseases and for protecting the surface of the skin by compounding a water-insoluble polymer, a plasticizer, a low boiling organic solvent and a medical ingredient. **CONSTITUTION:** An external agent composition contains (A) a water-insoluble polymer such as a cellulose derivative, silicone rubber or ethylene-vinyl acetate copolymer, especially ethyl cellulose, (B) a plasticizer, a polyhydric alcohol or phthalate ester, (C) a low boiling organic solvent such as a lower alcohol, acetone or hexane and (D) a medical ingredient (e.g. antiinflammatory agent, antihistaminic agent, antibiotic) preferably in an A:B:C:D ratio of 3-25wt. %: 10-30 wt. %: 50-80wt. %: 0.001-10wt. %. Since the composition is a homogeneous solution or gel when being coated, the composition can be readily applied to the site of a complicated shape and the coating film formed has rich adhesivity and gas-permeability, has excellent touch and water resistance and can stably release the medical ingredient.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-275619

⑤ Int. Cl.⁹

A 61 K 9/70

識別記号

3 8 7

庁内整理番号

7038-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)12月6日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 外用剤組成物

⑯ 特 願 平2-73995

⑰ 出 願 平2(1990)3月23日

⑱ 発 明 者	白 倉	昌 利	東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号	日水製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	佐 藤	裕 之	東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号	日水製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	近 藤	繁 美	東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号	日水製薬株式会社内
⑱ 発 明 者	黒 田	一 夫	東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号	日水製薬株式会社内
⑲ 出 願 人	日水製薬株式会社		東京都豊島区巣鴨2丁目11番1号	
⑳ 代 理 人	弁理士 有賀 三幸		外2名	

明 細 書

1. 発明の名称

外用剤組成物

2. 特許請求の範囲

1. 次の(A)～(D)

(A) 非水溶性高分子

(B) 可塑剤

(C) 低沸点有機溶媒

(D) 薬効成分

を含有する外用剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、皮膚に塗布後速やかに伸縮性を有する被膜を皮膚表面に形成し、各種疾患の治療及び皮膚表面の保護に有用な外用剤組成物に関する。

〔従来の技術〕

従来、皮膚適用型の外用剤としては、液状塗布剤、軟膏剤、貼付剤などがあり、疾患の種類やその他の各要因によって使い分けられている。これらの外用剤は、手軽であり、局所的に作用させる

ことができ、他部位への影響が少ないなどの利点があるため、皮膚表在性疾患に汎用されている。

また、近年、薬効成分を皮膚内にとどめず、吸収促進剤等を利用して皮膚を透過させ、皮下血管から血中に移行させることにより、局所のみならず全身作用をも期待した外用剤が開発されている(自己粘着型貼付剤等)。この外用剤によれば、経皮吸収された薬効成分は肝臓を通過せずに目的とする部位へ到達するため、初回通過効果を抑えることができる。このように、経皮投与は経口投与に比べ効率の良い投与経路であり、今後、より一層の開発が行なわれると予想される。

〔発明が解決しようとする課題〕

従来の皮膚適用型外用剤は、前記のような数々の利点を有しているものの、それぞれの物理的性質等に起因する種々の問題点を有している。例えば、液状塗布剤においては薬効成分の皮膚内への浸透が十分でなく、薬効成分を持続的に皮膚表面に放出することが困難であった。軟膏剤においては、基材からの薬効成分の放出性が低いうえ、動

作時に衣服での摩擦により薬効成分が減少し、薬効が低下する場合が多く、持続性についても期待し難かった。また、パップ、プラスター等の貼付剤においては、関節などの動作により皮膚が伸縮する部位や形状が複雑な部位では、皮膚表面に充分密着せず容易に剥離してしまうなど粘着性、伸縮性に問題があり、さらに長時間の使用により、かぶれ等の皮膚疾患が発生することもあった。

近年、これらの問題を改善するため、被膜形成能を有する水溶性高分子と薬効成分を水と有機溶媒の混液に溶解し、この溶液を皮膚に塗布すると溶媒の蒸発により皮膚表面に薬効成分を含有した被膜が形成される被膜形成型の外用剤が提案されている。これらの外用剤としては、水溶性高分子としてポリビニルピロリドンを用いたもの（特開昭62-263120号）、ヒドロキシプロピルセルロースを用いたもの（特開昭59-216822号、同59-139325号）などが知られている。

しかしながら、これらの外用剤は、いずれも水溶性高分子を使用しているため、発汗や被膜に水

がかかった時などに被膜が溶解することがある。このような条件下では安定した薬効成分の放出は期待できず、さらに発汗が多量の場合には溶解が進行し、粘着力が低下して皮膚から剥離してしまうという欠点があった。このため、皮膚疾患が発生しやすい足先、脇の下等の多湿部位での使用は困難であった。

従って、使用感に優れ、薬効成分を持続的に安定して放出することができる外用剤が望まれていた。

〔課題を解決するための手段〕

かかる実情において、本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、非水溶性高分子を配合した被膜形成型の外用剤は、塗布時に均一溶液又はゲル状であるため複雑な形状の部位にも容易に適用でき、形成した被膜は伸縮性、粘着性、通気性に富み、使用感、耐水性に優れ、しかも薬効成分を安定して放出できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の(A)～(D)

(A) 非水溶性高分子

(B) 可塑剤

(C) 低沸点有機溶媒

(D) 薬効成分

を含有する外用剤組成物を提供するものである。

本発明に用いられる(A)成分の非水溶性高分子は、被膜形成剤として作用するものであり、例えばエチルセルロース、酢酸セルロース等のセルロース系誘導体、シリコンゴム、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セラックなどが挙げられる。これらのうち、エチルセルロース、特に5%トルエン-エタノール(4:1)溶液の25℃における粘度が5~230 cpsであるエチルセルロースが好ましい。(A)成分は全組成中に1~40重量%(以下、単に%で示す)、特に3~25%配合するのが好ましい。

(B)成分の可塑剤としては、例えばグリセリン、グリセリンエステル類、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール

類；ジメチルフタレート、ジエチルフタレート等のフタル酸エステル類が好ましい。これらは1種又は2種以上を組合わせて用いることができ、全組成中に1~50%、特に10~30%配合するのが好ましい。

(C)成分の低沸点有機溶媒としては、低沸点で揮発性のものであれば特に限定されないが、例えばエタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコール、アセトン、ヘキサン、酢酸エチル、エーテル等が好ましく、特にエタノール、プロパノールが好ましい。これらは1種又は2種以上を組合わせて用いることができ、さらに低級アルコールなどの水と混合可能な溶媒を使用する場合は、必要に応じて精製水を加えることも可能である。(C)成分は全組成中に30~95%、特に50~80%配合するのが好ましい。

(D)成分の薬効成分としては、本発明外用剤組成物の被膜形成性に支障を与えないものであれば特に制限されないが、例えばインドメタシン、ケトプロフェン、トリアムシノロン、酢酸ヒドロ

コルチゾン等の抗炎症薬；ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；塩酸テトラサイクリン、クロラムフェニコール等の抗生物質；クロトリマゾール、トルナフエート等の抗真菌薬；リドカイン、ジブカイン等の局所麻酔薬；ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の狭心症治療薬などが挙げられる。これらは、各薬剤の有効量であれば特に制限されず、また種類や使用目的などにより異なるが、全組成中に0.001～30%、特に0.001～10%配合するのが好ましい。

本発明の外用剤組成物には、前記必須成分のほか、必要に応じて、耐水性に影響を与えない範囲で水溶性高分子を配合することができる。かかる水溶性高分子としては、例えばカルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリ

ウムなどが挙げられる。これら水溶性高分子の配合量は種類等により異なるが、全組成中に0.1～15%が特に好ましい。

また、薬効成分を経皮吸収させる場合、一般に皮膚の最外層である角質層により薬効成分の吸収が妨げられ、皮膚透過速度が非常に遅くなるため、特に速効性を期待する場合や、皮膚透過性が低い成分を使用する場合などには、吸収促進剤を添加することもできる。吸収促進剤としては、特に制限されず、被膜形成性に支障を与えないものであれば、いずれでも使用することができる。

さらに、本発明の外用剤組成物には、前記成分のほか、吸湿剤、多価アルコール以外の保湿剤、抗酸化剤、保存剤、着色剤、香料等を必要に応じて配合することができる。

本発明の外用剤組成物は、通常の方法により、各配合成分を混合攪拌することにより、製造することができる。また、薬効成分をイオン交換樹脂、活性炭、 β -シクロデキストリンなどに吸着または包接させて製剤中に配合することもできる。

〔実施例〕

次に、実施例を挙げ、本発明を更に説明する。

実施例1

ジフェンヒドラミン1部、5%トルエン-エタノール(4:1)溶液の25℃における粘度が45 cpsのエチルセルロース(以下、「エチルセルロース#45」という)10部、プロピレングリコール10部及びトリアセチン10部を、エタノール69部に加えて溶解させ、均一な溶液を得た。

得られた溶液を皮膚に塗布したところ、2～3分後に伸縮性を有する透明な被膜が皮膚表面に形成され、被膜はしっかりと皮膚表面に粘着し、関節等の動作により剝離することはなかった。さらに、塗布後24時間を超えても被膜はなお粘着し続け、この間に皮膚の発赤、むれ、その他の不快症状は現われなかった。

また、得られた溶液を40℃にて6ヵ月間保存し製剤の変化を観察したが、外観、使用感等に異常は見られなかった。

さらに、得られた溶液について、薬剤放出試験及び皮膚透過試験を行なった。結果を第1及び2図に示す。

<試験方法>

薬剤放出試験：

上記で得られた外用剤組成物をガラス板上に塗布して被膜を形成させ、室温にて一晚乾燥させた。得られた被膜を、レセプターをpH7.4の等張リン酸バッファーで満たしたフランツ型拡散セルに、セルロースアセテートのメンブランフィルターをはさんで装着し、セル温度37℃にて放出試験を開始した。装着した時を0分として、経時的にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフ法により薬物の放出量を測定した。

皮膚透過試験：

ヘアレスマウスを頸椎脱臼法により屠殺し、背部皮膚を摘出して脂肪等をできるだけ取り除いた後、摘出した皮膚を、レセプターをpH7.4の等張リン酸バッファーで満たしたフランツ型拡散セルに装着し、上記で得られた外用剤組成物を皮膚上

に塗布した。塗布した時を0分として、経時的にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフ法により薬物の皮膚透過量を測定した。

第1図から明らかなように、被膜中に含有されている薬効成分の40%以上が放出されることが確認された。また、第2図から明らかなように、被膜から放出された薬効成分は一定の速度で皮膚内に浸透し、この浸透は24時間以上継続した。これは、薬効の24時間以上の持続性を示すものであり、十分な治療効果が期待できる。

このように、本発明の外用剤は、薬効成分の放出性及び持続性に優れたものであった。

実施例2

ジフェンヒドラミン1部、エチルセルロース#45 7部、5%トルエン-エタノール(4:1)溶液の25℃における粘度が10 cpsであるエチルセルロース(以下、「エチルセルロース#10」という)3部、プロピレングリコール10部及びトリアセチン10部をエタノール59部に加えて溶解させ、均一な溶液を得た。

〔発明の効果〕

本発明の外用剤組成物は、塗布時において溶液又はゲル状であるため、複雑な形状の部位でも容易に適用することができ、また塗布後は速かに乾燥して被膜を形成するため、衣服等に付着して薬効成分が減少することもない。また、形成した被膜は伸縮性、粘着性、保湿性、通気性に富んでいるため、長時間適用しても亀裂を生じたり、剝離したりせず、しかも皮膚がかぶれることもなく快適に使用することができる。そして、非水溶性高分子を使用しているため、被膜は耐水性に優れ、高温多湿条件下においても汗等に影響されず、薬効成分を持続的に安定して放出することができる。

また、非水溶性高分子膜は薬効成分の放出制御膜としても作用するため、非水溶性高分子の粘度グレード、密度、含有量及び他成分の種類、組成等を変えることにより、従来の液状塗布剤や軟膏などでは困難であった、使用目的に応じた薬効成分の放出パターンを設定することができる。さらに、薬効成分をイオン交換樹脂等に吸着又は包埋

実施例3

ジフェンヒドラミン1部、エチルセルロース#45 10部、カルボキシビニルポリマーの1%水溶液10部、プロピレングリコール10部及びトリアセチン10部をエタノール59部に加えて溶解させ、均一な溶液を得た。

実施例4

ジフェンヒドラミン1部、ジフェンヒドラミンを吸着させた陰イオン交換樹脂10部、エチルセルロース#45 10部、プロピレングリコール10部及びトリアセチン10部をエタノール59部に加えて溶解させ、均一なサスペンションを得た。

実施例5

インドメタシン0.7部、エチルセルロース#45 10部、プロピレングリコール10部及びトリアセチン10部をエタノール69.3部に加えて溶解させ、均一な溶液を得た。

得られた溶液について、実施例1と同様にして放出試験を行なった。結果を第3図に示す。

させて製剤中に配合することにより、より広範囲の放出制御を行なうことも可能である。

4. 図面の簡単な説明

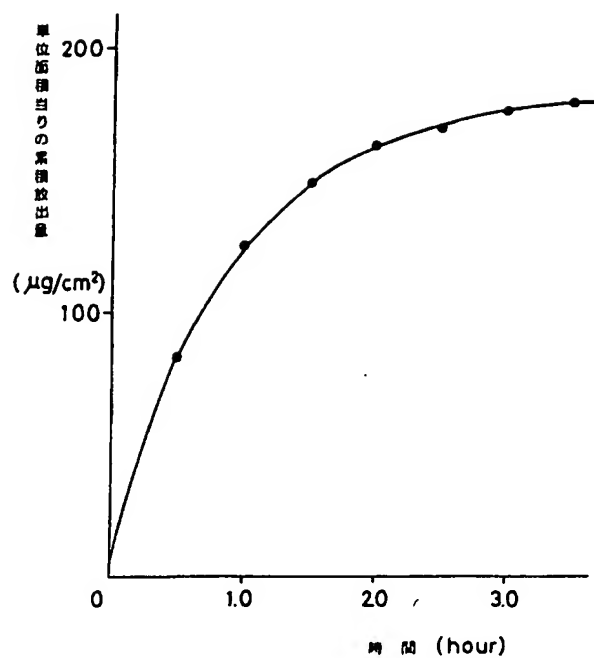
第1図は、実施例1の放出試験の結果を、ジフェンヒドラミンの単位面積当りの累積放出量と時間の関係により示した図面である。

第2図は、実施例1の皮膚透過試験の結果を、ジフェンヒドラミンの単位面積当りの累積透過量と時間の関係により示した図面である。

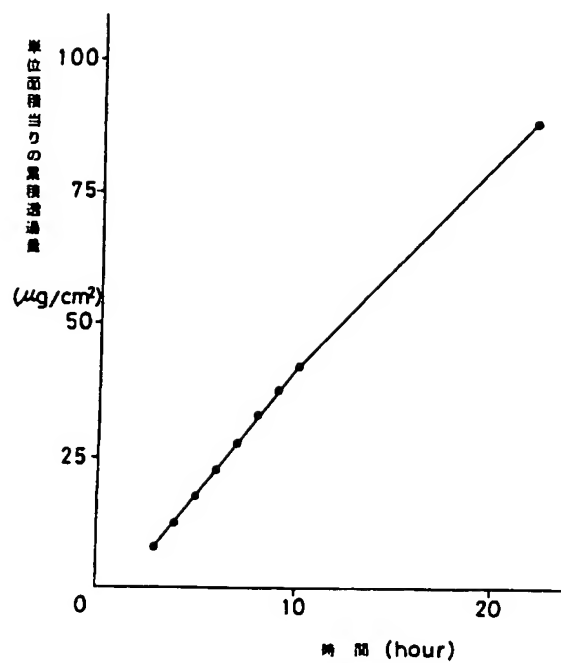
第3図は、実施例5の放出試験の結果を、インドメタシンの単位面積当りの累積放出量と時間の関係により示した図面である。

以上

第 1 図



第 2 図



第 3 図

